

NOVÁ PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc.

Pracoviště klinické farmakologie Centra diabetologie
Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

Léčba perorálními antidiabetiky je nedílnou součástí komplexní léčby diabetiků 2. typu. Skupina perorálních antidiabetik, která jsou u nás k dispozici, se stále rozšiřuje. Vedle „klasických“ biguanidů a derivátů sulfonylurey, které zůstávají základními kameny farmakoterapie diabetiků 2. typu, vstupují na náš farmaceutický trh zcela nové skupiny: meglitinidy a thiazolidindiony (glitazony). Zařazování těchto slibných farmak do komplexní terapeutické intervence diabetiků je ovšem spojeno s vyššími přímými náklady na léčbu a tím i nutně s vyššími nároky na jejich skutečně racionální používání.

Klíčová slova: perorální antidiabetika, biguanidy, deriváty sulfonylurey, meglitinidy, thiazolidindiony.

NEW ORAL ANTIDIABETICS

Oral antidiabetics treatment is an integral part of complex therapy in type II diabetic patients. A group of accessible oral antidiabetics steadily get wider. In addition to a “classical” biguanides and sulfonylurea derivatives, which present the key-tone of type II diabetes pharmacotherapy, new groups enter our pharmaceutical market: meglitinides and thiazolidinediones (glitazones). Integration of these promising drugs into complex therapy of diabetes is, of course, associated with higher direct medical expenses and thus necessarily with higher requirements of their really reasonable use.

Key words: oral antidiabetics, biguanides, sulfonylurea derivatives, meglitinides, thiazolidinediones.

Úvod

Perorální antidiabetika představují v současnosti dynamicky se rozšiřující skupinu farmak s různými mechanismy účinku. Je to důsledek exploze poznatků o příčinách i formách diabetu, důsledek zkvalitnění diagnostiky základního onemocnění i jeho akutních i pozdních komplikací.

Významným impulzem pro implementaci nových poznatků do nových terapeutických intervencí u diabetiků se stalo zhodnocení výsledků rozsáhlé klinické studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1). Tato dlouhodobá multicentrická, randomizovaná klinická studie přinesla řadu jasných důkazů, jejichž implementaci nacházíme v doporučených postupech na mezinárodní, ale i národní úrovni (2, 9).

Současné poznatky patofyziologicky charakterizují diabetes 2. typu jako komplexní metabolickou poruchu, na níž se u většiny pacientů podílí dva hlavní metabolické defekty:

- inzulinová rezistence, kterou provází snížená senzitivita cílových orgánů (jater a kosterního svalstva) k účinku endogenního nebo exogenního inzulinu (10)
- relativní nedostatek sekrece endogenního inzulinu (3, 4).

Inzulinová rezistence je primárním defektem u diabetiků 2. typu. Komplexní ovlivnění inzulinové rezistence je proto hlavním cílem nově zaváděných terapeutických intervencí u těchto nemocných.

Základními kameny léčby diabetiků 2. typu zůstávají i nadále dietní a režimová opatření a perorální antidiabetika v monoterapii a s progresí onemocnění i jako součást sofstikovaných kombinací v léčbě komplikací (2, 5, 7).

Ze studie mj. vyplynulo, že moderní léčba musí spočívat v prosazování časných, individualizovaných a pravidelně hodnocených terapeutických intervencí, jejichž výsledkem je signifikantní snížení mikrovaskulárních komplikací. Studie jasně ukázala, že metformin je lékem volby u diabetiků s nadváhou a vede ke snižování rizika mortality

u diabetiků. Vedle trvalé dobré kompenzace glykémie je důležitou součástí komplexní intervence i léčba hypertenze a dyslipidémie (2, 4, 5).

V současnosti kategorizovaná perorální antidiabetika

Přehled u nás kategorizovaných perorálních antidiabetik uvádí tabulka 1.

1. Deriváty biguanidů (tabulka 2)

U nás jsou dostupné buformin a metformin, potěšující je trvale zvyšující se podíl metforminu na spotřebě biguanidů. I když mechanismus účinku biguanidů je složitý, je jisté, že příznivě ovlivňují inzulinovou rezistenci. Metformin snižuje glukoneogenezi v játrech a zpomaluje resorpci glukózy ze střeva. Klinicky velmi významné je, že biguanidy nezvyšují sekreci inzulinu a tudíž jejich podávání nevyvolává hypoglykémii. Z kinetického hlediska se metformin poměrně dobře vstřebává, neváže se na plazmatické bílkoviny, biguanidy nepodléhají biotransformaci a vylučují se výlučně ledvinami.

Tabulka 1. Klasifikace perorálních antidiabetik

Skupina	Účinné látky
1. Deriváty biguanidů	<i>metformin, buformin</i>
2. Látky zvyšující sekreci inzulinu	
2.1. Deriváty sulfonylurey	<i>tolbutamid, glibenclamid, gliclazid, glipizid, glimepirid, gliquidon</i>
2.2. Meglitinidy	<i>repaglinid, nateglinid</i>
3. Inhibitory alfa-glukosidázy	<i>acarboza, miglitol</i>
4. Deriváty thiazolidindiony = glitazony = agonisté PPAR γ)	<i>rosiglitazon, pioglitazon</i>

Tabulka 2. Deriváty biguanidů

Účinná látka	Léková forma	Obvyklá denní dávka (rozmezí)
Metformin hydrochlorid	tbl obd po 500 mg	500 mg – 2500 mg
	tbl obd po 850 mg	850 mg – 2550 mg
Buformin	tbl obd po 100 mg	100 mg – 600 mg

Obávaná laktátová acidóza častější u hypoxických a vůbec starších nemocných je při správné indikaci a dávkování zřejmě jen hrozbou. Metformin je v monoterapii lékem volby u obézních diabetiků, může se kombinovat s výhodou s deriváty sulfonylurey, ale i s thiazolidindiony a meglitinidy (8). Strategie dávkování je založena na postupném „titrování“ až k optimální denní dávce. Užívá se nejčastěji před jídlem.

2. Látky zvyšující sekreci inzulínu

Tuto skupinu tvoří „klasická“ skupina derivátů sulfonylurey, přibyla k ní zcela nová skupina meglitinidů (glinidy).

2.1. Deriváty sulfonylurey (tabulka 3)

Tato rozsáhlá skupina se člení na dvě generace: členění je zdůvodněno historicky i fyzikálně chemicky a má i své klinické zdůvodnění.

Mechanismus účinku celé skupiny je prakticky stejný: stimulace sekrece inzulínu v důsledku zvýšení senzitivity B buněk pankreatu vůči glukóze i neglukózovým sekretagogům (3). Celý proces je už poměrně dobře zmapován až na receptorové úrovni, popisuje se i postreceptorový, extrapankreatický účinek. Ke snížení inzulínové rezistence v cílových tkáních (v játrech a svalech) dochází pouze sekundárně (v důsledku poklesu glykémie). Rychlý nástup účinku derivátů sulfonylurey vede pouze k malému zdržení akutní stimulace sekrece inzulínu, a tím nižší a kratší postprandiální hyperglykémii. Dlouhé trvání účinku přináší riziko chronické hyperinzulinémie, prolongovaných hypoglykemií nebo rozvoje tolerance.

Z kinetického hlediska je pro obě generace společná vysoká vazba na plazmatické bílkoviny (i když její typ se u obou generací liší a spíše u I. generace disponuje k interakcím).

Malý distribuční objem vyžaduje „titraci“ dávky od úvodní nejmenší až po optimální a zahájení podávání obliťným 3×1 tableta tyto požadavky evidentně nerespektuje.

Tabulka 3. Deriváty sulfonylurey

Účinná látka	Léková forma	Obvyklá denní dávka (rozmezí)
I. generace		
Tolbutamid	tbl po 500 mg	500 mg – 1000 mg
II. generace		
Glibenclamid = glyburide USA	tbl mikronizovaná po 1,75 mg	1,75 mg – 15 mg
Glibenclamid = glyburide USA	tbl mikronizovaná po 3,5 mg	3,5 mg – 15 mg
Glibenclamid = glyburide USA	tbl po 5 mg	2,5 mg – 15 mg
Glipizid	tbl po 5 mg	2,5 mg – 20 mg
Glimepirid	tbl po 100 mg	1 mg – 4 mg
Gliquidon	tbl po 30 mg	15 mg – 120 mg
Gliclazid	tbl po 80 mg	40 mg – 320 mg
Gliclazid	tbl ret po 30 mg	30 mg – 120 mg
Kombinace		
Glibenclamid Metformin hydrochlorid	tbl po 5 mg glibenclamidu + 400 mg metforminu	2 tablety

Deriváty sulfonylurey se do různého stupně metabolizují, jedině gliquidon a gliclazid mají malou renální clearanci.

Účinnost derivátů sulfonylurey druhé generace je vyšší, podávají se tedy v relativně nižších dávkách.

Výběr konkrétního derivátu vychází z komplexního zhodnocení zdravotní stavu i osobnosti nemocného, protože efektivita léčby závisí na dobré spolupráci nemocného (11). Ročně asi u 10 % nemocných dochází k tzv. sekundárnímu selhání léčby, takže požadavek individualizace a pravidelné kontroly kompenzace je u této skupiny velmi důležitý. Glibenclamid má řadu generických kopií, ale zřejmě u starších pacientů je pro vyšší riziko hypoglykémie málo vhodný. Gliclazid je nově dostupný v lékové formě s řízeným uvolňováním účinné látky (MR = modified release). V tomto případě podávání v jedné denní dávce jednak zajišťuje kontrolu glykémie po celých 24 hodin a nepochybně zlepšuje complianci nemocných. Podobně jako gliquidon je gliclazid možno podávat u nemocných s renální insuficiencí.

Deriváty sulfonylurey se s výhodou kombinují s deriváty biguanidů, nebo s večerní dávkou inzulínu, případně s glitazony či inhibitory střevních alfa-glukosidáz (9).

2.2. Meglitinidy (tabulka 4)

Zcela nová skupina látek, strukturálně zcela odlišná od derivátů sulfonylurey. Váží se na receptor sulfonylurey, jejich účinek – zvýšení sekrece inzulínu – nastupuje rychleji a příznivě ovlivňuje postprandiální hyperglykémii. Hypoglykemizující efekt se uplatňuje pouze u postprandiální hyperglykémie, trvá asi čtyři hodiny, prakticky neovlivňuje hyperglykémii nalačno.

Existují určité rozdíly mezi repaglinidem a nateglinidem, ale řadu vlastností sdílejí (8). Až větší klinické zkušenosti nepochybně ukáží, jaký je klinicky významný rozdíl.

Meglitinidy nejsou vhodné u pacientů s těžší poruchou funkce jater nebo ledvin. Z nežádoucích účinků je nejčastější hypoglykémie, nauzea, průjem, bolesti hlavy, bolesti kloubů nebo zad a další.

Poměrně četné jsou lékové interakce meglitinidů: jejich účinek a tím riziko vzniku hypoglykémie zvyšují inhibitory MAO (včetně procarbazinu), salicyláty a nesteroïd ní antiflogistika s výjimkou koxibů, beta-blokátory (mohou maskovat příznaky akutní hypoglykémie!), inhibitory ACE; jejich plazmatické hladiny a riziko hypoglykémie mohou zvyšovat azolová antimykotika, erythromycin, clarithromycin; jeho účinek snižují thiazidová diuretika, sympatomimetika, kortikosteroidy, hormony štítné žlázy, naopak snižovat plazmatické hladiny a účinek mohou fenytoin a rifampicin.

Tabulka 4. Deriváty meglitinidů

účinná látka	Léková forma	Obvyklá denní dávka (rozmezí)
repaglinid	tbl po 0,5 mg	1,5 mg – 4 mg
nateglinid	tbl obd po 60 mg	180 mg – 540 mg
	tbl obd po 60 mg	180 mg – 540 mg
	tbl obd po 60 mg	180 mg – 540 mg

Meglitinidy se podávají před hlavním jídlem a filozofie jejich podávání je: žádné jídlo, žádná tableta.

Repaglinid se podává na začátku terapie 0,5–1 mg 3× denně vždy do 30 minut před hlavními jídly, v případě potřeby lze dávku postupně zvýšit na 4 mg 3× denně, maximální denní dávka je 16 mg.

Nateglinid se podává na začátku terapie 60–120 mg 3× denně vždy do 30 minut před hlavními jídly, v případě potřeby lze dávku zvýšit až na 180 mg 3× denně.

Mohou se podávat v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem (8).

3. *Inhibitory alfa glukosidáz (tabulka 5)*

Akarbóza a miglitol inhibují střevní alfa-glukosidázy (především sacharázu a izomaltázu), což jsou enzymy zodpovědné za trávení složených cukrů na monosacharidy (glukózu). Inhibice alfa-glukosidáz vede ke zpomalení trávení složených cukrů a ke snížení postprandiálního vzestupu glykémie a kolísání glykemického profilu. Tento střevní účinek je společný oběma látkám (8, 11).

Akarbóza je pseudotetrasacharid, který se po perorálním podání nevstřebává. Miglitol je derivát piperidinu, který se po perorálním podání částečně vstřebává a vylučuje se močí, avšak vstřebaná látka není nositelem farmakodynamického účinku. Podání těchto látek je kontraindikováno při známé přecitlivělosti na inhibitor alfa-glukosidázy, u poruch funkce gastrointestinálního traktu, těžkých poruch funkce ledvin (CL_{cr} pod 25 ml/min) nebo jater. Meteorismus je hlavním nežádoucím účinkem, zejména při velkém přívodu sacharidů v potravě; při pomalém zvyšování dávky a respektování omezeného přívodu sacharidů v potravě lze jeho výskyt do jisté míry omezit (1). Dále se vyskytuje flatulence, řídká stolice až průjem, vzácně paralytický ileus, hepatotoxicita, alergické kožní reakce. Podání inhibitorů střevních alfa-glukosidáz v monoterapii nevede k hypoglykémii, která však může vzniknout při kombinované terapii s deriváty sulfonylurey, nelze ji perorálně léčit sacharózou (cukrem řepným nebo třtinovým, tj. běžným kostkovým cukrem), nýbrž výhradně glukózou (např. Glucopurem) (2)!

Obě látky snižují biologickou dostupnost a tím zvyšují účinek perorálních anti-diabetik; jejich účinek snižují antacida, colestyramin, střevní adsorbencia a digestiva. Dávkuji se shodně: počáteční dávka 25 mg 3× denně se v odstupu 4–8 týdnů zvyšuje o 25 mg 3× denně až na 100 mg 3× denně (u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg pouze na 50 mg 3× denně); rozkousané tablety se polykají s prvními sousty hlavního jídla.

Inhibitory střevních alfa-glukosidáz se používají obvykle v kombinované terapii s deriváty sulfonylurey, a to především u pacientů s diabetem 2. typu (u některých z nich je lze podávat i v monoterapii) (8). Akarbózu lze použít i u pacientů s diabetem 1. typu, pokud mají velké postprandiální výkyvy glykémie.

4. *Deriváty thiazolidindionů (tabulka 6)*

Tato zcela nová skupina má řadu synonym: glitazony, enhancery, „insulin sensitizers“ nebo též selektivní agonisté PPAR-gama-receptorů (angl. peroxisome proliferator-activated-receptor-gama). Všechny názvy souvisí s primárním mechanismem účinku: thiazolidindiony se vážou na jaderné PPAR-gama-receptory, které vytváří komplex (heterodimer) s retinoidním receptorem X (RXR). Thiazolidindiony ovlivňují jak expresi genů přímo aktivních v procesu aktivace inzulinových receptorů, tak také nepřímo ovlivňují metabolismus glukózy v játrech a kosterním svalstvu prostřednictvím metabolismu mastných kyselin nebo hladin některých hormonů (leptin, TNF-alfa, adiponectin).

Thiazolidindiony tedy snižují inzulinovou rezistenci, jaterní glukoneogenezu a hyperglykémii (postprandiální i nalačno). Vedou k mírnému, ale signifikantnímu zvýšení HDL cholesterolu a signifikantnímu snížení hladiny plazmatických triacylglycerolů; nemají podstatný vliv na hladinu celkového ani LDL cholesterolu (8).

Tabulka 5. Inhibitory alfa-glukosidázy

Účinná látka	Léková forma	Obvyklá denní dávka (rozmezí)
acarbosa	tbl po 50 mg tbl po 100 mg	150 mg – 300 mg
mitiglitol	tbl po 50 mg tbl po 100 mg	150 mg – 300 mg

Deriváty thiazolidindionů jsou určeny ke kombinací léčbě diabetiků 2. typu s vyjádřenou inzulinovou rezistencí. Indikovány jsou jednak v kombinaci s derivátem sulfonylurey, kde nelze použít metformin pro jeho nesnášenlivost, jednak v kombinaci s metforminem, kde monoterapie thiazolidindionem nedosáhla požadované kompenzace diabetu, přičemž přetrvává neuspokojivá kompenzace (glykémie nalačno vyšší než 8 mmol/l, postprandiální glykémie vyšší než 10 mmol/l, resp. glykovaný hemoglobin vyšší než 8,5 %) a současně je přítomno zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění (arteriální hypertenze, dyslipidémie a zvýšená albuminurie nad 20 µg/min nebo 2,5 g/mol kreatininu).

Thiazolidindiony jsou kontraindikovány u pacientů s pokročilou srdeční nedostatečností a poruchou funkce jater, u edémových stavů (8).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolesti hlavy, bolesti zad, méně často retence tekutin s otoky, zvyšování tělesné hmotnosti, anémie, zvýšení jaterních transamináz.

Oba thiazolidindiony podléhají biotransformaci, která může být příčinou interakcí. Současné podávání s nesteroidními antiflogistiky může zvyšovat riziko edémů s případnou manifestací srdeční nedostatečnosti.

Thiazolidindiony se podávají obvykle v jedné denní dávce nezávisle na jídle.

Rosiglitazon se podává obvykle 4 mg denně v jedné nebo dvou dílčích dávkách.

Pioglitazon se podává obvykle 15 mg v jedné denní dávce, dávku lze zvýšit na 30 mg denně.

Význam nově zaváděných perorálních antidiabetik

Posledních 40 let je farmakoterapie diabetiků 2. typu ve znamení dominantního postavení derivátů sulfonylurey. Zavádění nových skupin perorálních antidiabetik však vytváří podmínky pro zásadnější změny v racionální farmakoterapii antidiabetiky, které se dotknou prakticky všech výše uvedených skupin.

Nové skupiny antidiabetik s účinky odlišnými od derivátů sulfonylurey určitě nepovedou k tomu, že klinická praxe bude deriváty sulfonylurey opouštět. Důvody pro trávající orientaci na léčbu deriváty sulfonylurey jsou jak odborné, tak i ekonomické (6, 12). Bude však pokračovat trend výběru přípravků s výhodnějšími farmakokineticko-dynamickými vlastnostmi (11).

Metformin, jako celosvětově nejdůležitější derivát biguanidů, výrazně posílil svoji pozici zejména v léčbě diabetiků s nadváhou (1). Je příjemné si připomenout, že zatímco v USA se dveře pro metformin „otevřely“ až počátkem 90. let, u nás se biguanidy předepisovaly prakticky

Tabulka 6. Deriváty thiazolidindionů

Účinná látka	Léková forma	Obvyklá denní dávka (rozmezí)
rosiglitazon maleát	tbl. film 4 mg	4 mg – 8 mg
pioglitazon hydrochlorid	tbl obd po 15 mg tbl obd po 30 mg	15 mg – 30 mg 15 mg – 30 mg

ky po celou dobu jejich existence. Nové poznatky tak jen přinášejí doklady pro správnost stanoviska našich diabetologů.

Rozšiřující se možnosti farmakoterapeutických intervencí ve formě nových perorálních antidiabetik však nutně přinesou řadu dalších změn, které se budou týkat nejen lékařů a pacientů, ale všech, kteří budou lékovou politiku v oblasti léčby antidiabetiky ovlivňovat.

Nové účinné látky jsou a budou více či méně účinnější, ale určitě podstatně dražší (což se netýká jen antidiabetik). Je specifickou vlastností antidiabetické léčby, že přínosy lepší efektivity farmakoterapeutických intervencí u diabetiků lze prokazovat až po uplynutí relativně dlouhého období. Toto období je proto třeba aktivně využít pro systematické hodnocení terapeutických intervencí jak z hlediska účinnosti, tak z hlediska nákladů (3).

Jde ovšem o celkové terapeutické intervence v souladu s pojetím podle principů medicíny založené na důkazech: tyto intervence zahrnují celou řadu racionálně indikovaných farmak, takže pozorované výsledky terapie jsou celkovým výsledkem („outcome“) kombinace všech farmakologických (ale i nefarmakologických) vlivů.

Objektivní pohled na výsledky těchto intervencí je pohledem z perspektivy poskytovatelů zdravotní péče a pacientů, ale i těch, kteří formulují a realizují lékovou politiku. Tento pohled se ovšem nutně odlišuje od pohledu výrobce, zavádějícího „svůj“ nový lék na farmaceutický trh. Je tedy pochopitelné, že při shromažďování dat a informací o efektivitě farmakoterapeutických intervencí v klinické praxi bude nutné se spoléhat především na orgány zdravotní péče, na lékaře a pacienty. Současně je jasné, že při hodnocení kvality péče nevystačíme s „klasickými“ klinickými studiemi, tak jak je známe z firemních studií s novými léky. Také v této oblasti zavádění nových terapeutických možností bude vyžadovat od klinické praxe zavádění nových postupů, generujících dosud chybějící informace, které však mohou významně pomoci klinické praxi v rozhodovacím procesu výběru a hodnocení farmakoterapeutických intervencí.

Závěr

Nová perorální antidiabetika přinášejí řadu změn příznivých pro diabetiky. Rozšiřování možností povede nejen ke zlepšení využívání stávajících možností, ale nutně i k zavádění postupů, které z dlouhodobého hlediska budou přinášet doklady z klinické praxe o tom, že časné používání antidiabetik účinkujících především na inzulinovou rezistenci se z hlediska příznivého ovlivnění komplikací diabetu z celospolečenského hlediska nakonec vyplatí.

Literatura

1. American Diabetes Association. Implication of the United Kindom prospective study. *Diabetes Care* 1998; 21: 2180–2184.
2. Bartoš V, Pelikánová T, et al. *Praktická diabetologie*. Praha, Maxdorf, 2000.
3. Cerasi E. Editorial: Type 2 diabetes: to stimulate or not to stimulate the β cell. *Metabolism* 2000; 49 (Suppl. 2): 1–2.
4. Chehade JM, Mooradian AS. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000; 60: 95–113.
5. Chlup R. Diabetes mellitus a onemocnění kardiovaskulárního systému – II. Patogeneticky podložená prevence a léčba. *Interní medicína pro praxi* 2002; 10: 486–493.
6. Costa B, Arroyo J, Sabaté A. The economics of pharmacotherapy for diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 139–158.
7. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern Med* 1999; 131: 281–303.
8. Drug treatment of type 2 diabetes. Ed. Andrew J.Krentz. Adis International Limited, 2000: 101 s.
9. European Diabetes Policy Group 1998–1999: Guidelines for Diabetes Care. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes mellitus. International Diabetes Federation, European Region, Brussels. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 1–35.
10. Pelikánová, T.: Syndrom inzulinové rezistence. *Postgraduální medicína*, 2002; 4: 7–13.
11. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic Agents. A guide to selection. *Drugs* 1998; 55: 225–236.
12. Testa MA, Simonson DC: Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998; 280: 1490–1496.